6

RECHERCHES SUR L'ÉTIOLOGIE

DES

TUMEURS MALIGNES

PAR

Le Docteur G. RAPPIN

Docteur-Médecin à Sautron (Loire-Inférieure)
Lauréat de la Faculté de Médecine de Paris (Thèse 1881)
Membre de la Société Anatomique de Nantes

NANTES
IMPRIMERIE DU COMMERCE, RUE SCRIBE, 4 & 6

1887

RECHERCHES SUR L'ÉTIOLOGIE

DES

TUMEURS MALIGNES

PAR

Le Docteur G. RAPPIN

Docteur-Médecin à Sautron (Loire-Inférieure)
Lauréat de la Faculté de Médecine de Paris (Thèse 1881)
Membre de la Société Anatomique de Nantes



NANTES

IMPRIMERIE DU COMMERCE, RUE SCRIBE, 4 & 6

—

1887

AVANT-PROPOS [1]

Dans un de ses ouvrages, Lavoisier exprime l'idée qu'en science, si l'on voulait attendre pour publier des recherches qu'elles soient complètes, on ne les publierait jamais.

Cette pensée s'applique, autant qu'il est possible, aux travaux du genre de celui que je publie aujourd'hui. Les découvertes et les publications en bactériologie viennent sans cesse élargir tellement le cadre de nos connaissances et, d'un autre côté, les publications se succèdent avec une telle rapidité, que l'on se trouve dans la nécessité de ne pas différer un instant de publier ses recherches, sous peine, en voulant les rendre parfaites, de les voir distancer à bref délai.

C'est pourquoi, je présente dès aujourd'hui les résultats de mes premiers travaux sur un point de pathologie qui n'a encore été étudié, au point de vue auquel je me suis placé, par aucun auteur. Ce travail résume de longs mois d'efforts, accomplis, je ne crains pas de le dire, dans des conditions difficiles, puisqu'il m'a fallu poursuivre des recherches qui exigent avant tout, de la part de celui qui les entreprend, les soins les plus minutieux et l'observation la plus attentive, et satisfaire

(1) Ce mémoire est le résumé de deux plis cachetés déposés auprès de l'Académie de Médecine le 8 Janvier et le 25 Février de cette année.

en même temps aux exigences de la clientèle de campagne. Bien qu'il ne soit pas aussi complet que je l'eusse désiré, et que plusieurs points, en particulier l'étude de la mélanose, n'aient pu recevoir le développement que j'eusse voulu leur donner, il contient cependant des points nouveaux et intéressants et des matériaux susceptibles de susciter des idées nouvelles sur ce sujet. C'est ce qui m'engage à le publier dès maintenant, me réservant, du reste, de le compléter peu à peu dans la mesure de mes forces, au fur et à mesure que je poursuivrai ces recherches.

On ne devra pas s'étonner si la bibliographie s'y trouve, je dirai nulle, car aucun travail n'existe dans le même sens sur ce sujet. « Peut-être, dans un avenir prochain, » trouvera-t-on des micro-organismes dans les tumeurs » cancéreuses et sarcomateuses », écrivaient MM. Cornil et Babès dans la seconde édition sur les bactéries. J'ai été assez heureux, après de longues et patientes recherches, pour démontrer que cet espoir était réellement fondé et, par suite, pour attirer l'attention sur le rôle que les ferments peuvent jouer dans l'étiologie des tumeurs en général et en particulier des tumeurs malignes.

J'ai commencé, ainsi que je l'établis plus loin, l'étude de ce second point, mais ici les expériences se faisant en quelque sorte à longue échéance, je ne puis que continuer à diriger mes efforts de ce côté, et plus tard j'en publierai les résultats.

DIVISION

Ce travail est divisé en trois parties :

La première contient l'exposé des recherches sur les carcinomes et les sarcomes ;

La seconde, les résultats de cultures comparatives de tumeurs bénignes et de tissus normaux ;

Enfin, dans la troisième, j'expose la discussion rapide des faits qui précèdent et les conclusions qu'il est permis d'en tirer.

Ire PARTIE

I. — Il y a cinq ans, à la suite de mes premières recherches sur les bactéries de la cavité buccale, qui firent l'objet de ma thèse pour le doctorat, je pensai à appliquer les données que j'avais acquises, dans cet ordre de connaissances, à l'étude de quelques points de pathologie, et soupçonnant que l'étiologie des tumeurs malignes pouvait être rattachée à une cause de nature parasitaire, l'idée me vint de faire porter mes observations de ce côté.

Je comprends, je le dis de suite, sous la dénomination précédente, ainsi qu'on le fait le plus généralement, les différentes variétés de carcinomes et d'epithéliomes et aussi quelques tumeurs à pronostic variable, parmi lesquelles les sarcomes. C'est sur ce groupe de néoplasmes que mes recherches ont surtout porté, étudiant par comparaison quelques tumeurs bénignes.

Tout m'engageait à poursuivre cette idée. En effet, le mode de début de ces tumeurs, simulant en quelque sorte

un point d'inoculation, leur plus grande fréquence dans les parties de l'organisme les plus exposées à l'action, soit des germes que l'on suppose venir constamment de l'extérieur, soit des bactéries adultes, hôtes ordinaires de ces parties, telles que par exemple bouche, estomac, intestin, etc.; enfin, la tendance constante qu'elles manifestent à se généraliser et à infecter l'organisme, en transportant dans tous les points, par métastase, le principe morbide : tout me faisait soupçonner qu'il serait possible de déceler dans ces tumeurs, par les moyens appropriés, l'existence de bactéries dont le rôle resterait ensuite à déterminer.

C'est alors que j'examinai, dans ce but, un épithéliome de la lèvre inférieure et que je ne tardai pas à me convaincre qu'il existait dans l'intimité même du tissu de cette tumeur des micrococques simples ou réunis en deux points.

En effet, les produits de raclage examinés aussitôt après l'ablation, montraient soit dans les cellules, soit dans le suc même, des granulations isolées ou doubles offrant les réactions caractéristiques des bactéries, c'est-à-dire résistant aux acides, à l'action de l'éther, et se colorant bien par les couleurs d'aniline.

J'appliquai alors à leur culture le procédé qui servit à R. Koch pour étudier le bacillus anthracis, c'est à dire que j'employai comme milieu l'humeur aqueuse, et je réussis ainsi à obtenir des cultures pures de diplocoques.

Malheureusement, forcé alors bien à contre-cœur par les circonstances d'abandonner des recherches qui me promettaient des résultats si encourageants, je résolus l'année dernière d'en reprendre malgré tout la continuation.

Ma surprise fut grande à ce moment, lorsqu'examinant mes premières préparations, qui dataient par conséquent

de cinq ans, j'y retrouvai, grâce à un lut parfait qui faisait d'elles de véritables chambres humides constituées par l'humeur aqueuse, les mêmes bactéries ayant diminué de volume et offrant toujours de légers mouvements *browniens*.

Je repris alors mes recherches sur de nouvelles tumeurs et continuai les cultures dans le même milieu (1).

J'examinai ainsi un fibro sarcome de la mamelle, un carcinome de la même partie, et un épithéliome de la lèvre inférieure et j'obtins les mêmes résultats. Dans quelques cultures, j'observai alors de petites chaînettes que je n'ai plus retrouvées plus tard.

Depuis, connaissant les nouveaux milieux nutritifs mieux appropriés que l'on utilise aujourd'hui, gélatine peptonifiée, sérum gélatinisé, agar agar ou gélose, bouillon stérilisé, je les ai appliqués à ces cultures et c'est ainsi que j'ai étudié douze nouvelles tumeurs, ce qui porte le chiffre total des observations à seize, se dénombrant ainsi : cinq carcinomes, huit épithéliomes et trois sarcomes.

Il ne m'a pas été donné de pouvoir étudier de tumeur mélanique fraîchement recueillie, et j'en conçois un vif regret.

Parmi ces tumeurs, dont je ne donne pas ici l'observation détaillée, car cela allongerait inutilement ce travail, les unes étaient plus ou moins largement ulcérées, les autres absolument intactes, et un sarcome, entre autres, développé dans la paroi abdominale, était complètement à l'abri des germes extérieurs.

(1) L'exposé de ces premiers résultats fut communiqué à la Société d'Anatomie de la Loire-Inférieure et publié dans la *Gazette Médicale de Nantes* (nos de mai et d'août 1886).

Il n'est pas rare de rencontrer au voisinage de l'ulcération une foule de bactéries adultes, telles que bacilles, vibrions, etc. Dans un épithéliome ulcèré de la lèvre inférieure j'ai même rencontré profondément le spirochœte denticola animé de ses mouvements.

Dans un carcinome de la mamelle, non loin de la surface du mamelon, j'ai observé aussi de petites concrétions blanchâtres dont la consistance se rapprochait de celle du tartre dentaire et dans les préparations desquelles je remarquai de petites zooglées rappelant réellement celles que l'on observe dans la cavité buccale.

C'est pourquoi l'examen a toujours porté sur les points de la tumeur les plus éloignés de la surface et a toujours été fait dans les conditions les plus favorables, c'est-à-dire immédiatement après l'ablation de la tumeur. Les tubes ou ballons ont été de même ensemencés en m'entourant de toutes les précautions exigées dans ces expériences.

La constance des résultats que j'ai obtenus dans ces examens assez nombreux me permet déjà de conclure qu'il existe dans l'intimité des tissus de ces tumeurs des micrococques simples ou réunis en deux points, que l'on aperçoit dans les produits du râclage et qui, transportés dans les cultures, donnent naissance à des colonies d'un diplocoque toujours le même et dont j'expose ainsi les caractères.

Cette bactérie appartient au genre micrococcus. — C'est un diplocoque (figure 1) mesurant 1 μ à 1 μ 5 de longueur, comme je l'ai figuré dans la planche jointe à ce travail. Il paraît se rapprocher beaucoup par sa morphologie d'un diplocoque que l'on rencontre dans les suppurations et aussi d'autres organismes de forme analogue signalés dans quelques autres processus.

En l'examinant avec le plus grand soin et à un grossissement suffisant lorsque ce diplocoque flotte dans un milieu liquide, on se demande si la partie qui unit les deux points est bien exactement située dans leur axe même, et si au contraire ceux-ci ne sont pas réunis par une sorte de petit arceau à convexité inférieure, et qu'alors n'apercevant que les deux extrémités arrondies de la bactérie celle-ci se présenterait sous l'apparence de deux petites sphères juxtaposées.

Cette observation est fort difficile malgré toute l'attention que l'on puisse y apporter.

Cette bactérie se retrouve constamment seule et avec les mêmes caractères dans toutes les cultures des tumeurs précédentes.

Je dois dire aussi, pour être exact que dans deux tubes de culture, une de sarcome, l'autre d'épithéliome, j'ai vu se développer des îlots d'un diplocoque possédant à peu près les mêmes caractères morphologiques mais chromogène et paraissant n'être que le diplococcus aureus que que l'on trouve dans les suppurations. (Rosenbach, etc.)

Les zooglées de ce diplocoque sont extrêmement fines et lorsqu'on les examine dans les liquides de culture et sans coloration artificielle, elles prennent par suite de l'agglomération des innombrables bactéries qui les composent une teinte légèrement jaunâtre et rappelant l'aspect des zooglées que j'ai décrites dans ma thèse et qui entourent ordinairement les papilles filiformes de la langue.

Je ne voudrais pas, loin de là, inférer de ce simple fait de ressemblance superficielle, qu'il y ait identité dans ces différents organismes, mais je note cependant ce fait en passant. Il faut se rappeler en effet que dans ce genre d'ob-

servations les moindres détails doivent être retenus, car ils peuvent donner naissance à des idées qui, poursuivies elles-mêmes, amènent souvent de nouvelles conclusions.

Les cultures de ce diplocoque se montrent toujours actives, et souvent quelques heures après la mise des tubes à l'étuve, on note déjà un léger commencement de développement.

Il végète bien sur l'agar agar à la température de 37°. Sur ce milieu, les colonies s'étendent à la surface par taches légèrement festonnées sur leurs bords (figure 2) et elles communiquent à la partie inférieure une teinte qui d'abord jaunâtre devient brun foncé dans les cultures anciennes.

Dans la gélatine et à 17 ou 18°, les cultures se développent aussi rapidement, surtout celles qui proviennent d'épithéliomes et au bout de 24 heures on aperçoit déjà des îlots de bactéries correspondant aux points d'inoculation. Ces groupes se réunissent peu à peu et s'enfoncent en nappe (figure 3) et quelquefois en point suivant l'étendue de la surface ensemencée, en liquifiant la gélatine. A une température plus basse, la végétation se fait mal, et à 10° par exemple elle reste presque nulle.

Sur le sérum gélatinisé, les colonies s'étendent en surface (figure 4.)

Enfin, dans le bouillon stérilisé, elles végètent également bien et troublent rapidement le milieu.

II. — Un des points de cette étude qu'il importait le plus d'établir, puisque l'existence des bactéries dans les tumeurs m'était démontrée, d'abord par l'examen des produits de râclage et ensuite par la fécondité des cultures, était de

rechercher les organismes dans les coupes et d'étudier ainsi leurs rapports anatomiques avec les tissus.

Jusqu'à ces derniers temps, mes efforts étaient demeurés infructueux; il fallait en effet trouver la technique qu'il convenait d'employer. Après des tâtonnements, c'est la méthode de Gram qui me réussit, en ayant soin de laisser, comme pour le rhinosclérome, les coupes pendant 24 heures dans le bain colorant au violet de méthyle et je puis maintenant fournir quelques indications que je résume ainsi :

1° Dans le carcinome, bien que l'on rencontre ça et là de petites colonies de bactéries, c'est surtout dans les cellules carcinomateuses contenues dans les alvéoles mêmes que l'on les aperçoit le mieux. Là, les cellules en sont littéralement remplies (figure 6.) Avec un grossissement suffisant, on aperçoit bien les grains qui paraissent simples par places et réunis en diplocoques dans d'autres.

On conçoit bien que ce soit surtout dans les cellules alvéolaires qu'on rencontre le plus les micro-organismes. N'est-ce pas là, en effet, en quelque sorte, la partie active de la tumeur, celle qui joue le rôle de corps irritant, d'épine pour le reste du tissu, le stroma fibreux tendant à constituer si l'on peut ainsi dire, une sorte de rempart contre l'envahissement des parasites.

On retrouve également ceux-ci dans les parties voisines de la tumeur, et dans des coupes de tissu musculaire avoisinant le néoplasme, on aperçoit de petites traînées de bactéries fusant dans les interstices des fibres.

On s'explique aisément, en examinant les préparations, la facilité des récidives et l'on conçoit toute la difficulté du rôle qui incombe au chirurgien. Comment, en effet, être certain d'avoir enlevé les plus petites particules de tissu

infecté, en considérant la ténuité de l'agent infectieux et son mode de propagation.

2° J'ai examiné également la disposition des bactéries dans l'épithéliome. Dans un épithéliome tubulé, toutes les cellules se sont montrées remplies de microcoques, elles semblaient constituer de véritables petites zooglées.

3° Dans un sarcome mélanique, j'ai retrouvé la même disposition dans les cellules et dans les points où la mélanose était le plus avancée j'ai constaté une affinité plus grande des cellules pour le réactif colorant. Cette remarque doit être retenue.

Je continuerai mes observations de ce côté, désirant les compléter autant qu'il me sera possible.

III.—Il me reste maintenant à examiner le troisième point nécessaire à tout travail de ce genre, c'est-à-dire celui qui a trait aux inoculations.

Grâce aux cultures dans le bouillon stérilisé, et aussi sur la gélatine, qui fournissent un liquide en quantité suffisante, ces inoculations se trouvent dès maintenant facilitées. Aussi il m'a été possible de commencer quelques expériences sur les animaux peu nombreuses encore il est vrai, mais dont les premiers résultats trouvent néanmoins leur place ici.

1° Un lapin inoculé à la lèvre inférieure avec un centimètre cube de culture pure sur gélatine de carcinome n'a présenté seulement qu'un peu de gonflement sous maxillaire, qui s'est dissipé peu à peu, et l'autopsie pratiquée quatre mois après l'inoculation a fait voir les organes entièrement sains.

2° Un cobaye inoculé également avec du liquide de

culture de carcinome a donné également un résultat négatif jusqu'à ce jour, c'est-à-dire depuis cinq mois.

3° Un lapin inoculé dans la chambre antérieure de l'œil avec une goutte de culture de sarcome a présenté, 24 heures après, une violente kératite à hypopion avec iritis, puis peu à peu les symptômes inflammatoires se sont dissipés et il ne reste maintenant, 4 mois après l'inoculation, que la petite trace de la piqûre à la cornée.

4° Enfin un troisième lapin inoculé le 30 novembre 1886 avec une culture d'épithéliome a été atteint au bout de quelques jours d'un vaste abcès phlegmoneux occupant toute la région lombo-abdominale autour du point d'inoculation.

La peau voisine s'est sphacélée sur une étendue assez considérable et le tissu cellulaire a complètement disparu. Peu à peu ces désordres ont diminué d'intensité et un mois environ après il ne restait plus qu'un ulcère peu étendu et ne suppurant pas.

L'animal paraissait tendre vers la guérison lorsqu'il y a environ un mois, c'est-à-dire deux mois après l'inoculation, l'amaigrissement fit de nouveau des progrès notables, de petites ulcérations se montrèrent en différents points de la surface cutanée, puis au bout de trois semaines, par conséquent trois mois après l'expérience, il a succombé. L'autopsie faite avec le bienveillant concours de M. le docteur Malherbe nous a fait voir d'abord de remarquables nodosités siégeant dans l'épaisseur de la peau au voisinage du point inoculé, puis de longues traînées paraissant constituées par le tissu cellulaire mortifié. Parmi les organes, le foie seul présentait de petites granulations de

la grosseur d'un grain de millet, au nombre d'environ huit ou dix ; les autres organes étaient sains.

Deux ganglions mésentériques étaient atteints. En transportant dans des tubes des particules de ces organes, j'ai obtenu des cultures pures du même diplococcus.

Il ne m'a pas encore été possible, vu le manque de temps, d'examiner des coupes, surtout des nodosités. Ce point capital sera complété bientôt.

Malgré mon plus vif désir, il ne m'a pas été donné de faire porter mes expériences sur la mélanose, n'ayant pu récolter de tumeurs mélaniques fraîches. Je le regrette vivement, car de ce côté il y a des recherches qui doivent être fécondes en résultats. Tout porte en effet à l'étude de cette matière connue sous le nom de mélanine et bien que cette opinion puisse paraître hasardée, il y a de véritables présomptions pour supposer que ce puisse bien être là une véritable matière organisée. Les remarquables expériences de Goujon démontrent la prolifération active de la mélanine dans les tissus d'animaux injectés, tendent à attirer les recherches de ce côté. De plus, ne voyons-nous pas dans la curieuse affection connue sous le nom de nigritie de la langue dont je parle dans ma thèse, l'étiologie de cette affection se rapporter à la présence d'un micrococcus chromogène. Pour moi, je me promets bien, si l'occasion m'en est heureusement fournie, de diriger des recherches de ce côté.

Avant d'aborder la discussion des faits précédents, j'ai maintenant à exposer les études comparatives que j'ai entreprises sur les tumeurs bénignes et sur les tissus sains et qui font l'objet de la deuxième partie de ce travail.

IIe PARTIE

Au cours des précédentes recherches, alors que je me servais au début de l'humeur aqueuse pour les cultures, une réflexion s'était présentée à mon esprit et avait fait naître en moi des craintes au sujet des premiers résultats que j'avais obtenus.

Si le milieu que j'employais, qui était un milieu organique, se décomposait seul et devenait ainsi une cause d'erreur pour mes observations ?

Je recueillais pourtant ce liquide immédiatement après la mort de l'animal, en m'entourant des plus grandes précautions dans de petites ampoules de verre (1) dont je suis absolument sûr et que j'utilise d'ordinaire pour la récolte des milieux liquides que je veux examiner.

Je résolus cependant d'éclaircir ce point et quelle ne fut pas mon anxiété, lorsqu'au bout de quelques jours de mise à l'étude de plusieurs ampoules contenant de l'humeur aqueuse pure, je constatai dans le léger dépôt floconneux qui s'était amassé à la partie inférieure du petit vase, la présence de nombreux microcoques !

Avais-je donc attribué aux tumeurs ce qui revenait à l'humeur aqueuse elle-même ? Mes craintes ne furent heureusement pas de longue durée, car reprenant aussitôt mes cultures dans les milieux nutritifs employés commu-

(1) Ces ampoules que je fais moi-même au moyen de tubes de verre lavés avec une solution de sublimé, puis à l'éther, sont étirées au bec de Bunsen limitant ainsi un espace plus ou moins grand qui constitue une véritable petite chambre de culture absolument stérilisée, puisque l'air y a été porté à la température du verre rougi. Elles sont très commodes pour récolter les liquides, puisqu'il suffit de briser l'extrémité effilée de ce petit appareil pour qu'ils y montent par suite de la pression atmosphérique.

nément aujourd'hui, je confirmai bientôt l'exactitude de mes premières recherches.

Mais cette observation ne fut point perdue pour moi, et je résolus bientôt de la reprendre. Et, ayant été, sur ces entrefaites, invité par un de mes anciens et vénérés maîtres, M. le professeur Heurtaux, devant qui j'avais l'honneur de présenter les premiers résultats de mes travaux, à étudier au même point de vue que précédemment les tumeurs bénignes, j'entrepris d'abord une nouvelle série d'observations de ce côté.

J'eus ainsi l'occasion d'observer un kyste colloïde de la mamelle et j'obtins avec le raclage de la poche kystique et aussi avec quelques parties voisines des cultures dans lesquelles je retrouvai un diplocoque se rapprochant beaucoup du précédent. Seul le contenu du kyste dont l'aspect se rapprochait de celui du corps vitré ne donna naissance à aucune végétation. (Il m'avait semblé obtenir au début un résultat analogue avec les parties fibreuses d'un fibrosarcome.)

Une tumeur érectile de la lèvre examinée de même bien qu'elle ne rentrât pas dans le cadre actuel et dans laquelle il ne m'avait été possible d'obtenir du reste rien autre chose que du sang et peut-être aussi quelques débris cellulaires, me donna dans la gélatine, sur deux tubes ensemencés, une culture active de bactéries simples ou réunies en deux points.

Poursuivant alors plus loin, puisque l'humeur aqueuse pure m'avait donné des résultats dans le même sens, je résolus de tenter des cultures avec des particules d'organes absolument sains.

J'ai fait ainsi porter mes expériences sur des particules de muscles provenant de membres amputés et aussitôt

après l'opération, puis sur différents organes, rate, foie, reins, poumon, glande sous-maxillaire, etc., de cobayes et de lapins sacrifiés en pleine santé et recueillis avec toutes les précautions indispensables aussitôt après la mort. J'ai pu faire aussi porter ces observations sur les organes de deux fœtus de cobayes étudiés aussitôt après la mort de la mère et par suite d'autant plus intéressants.

Le résultat de ces cultures s'est montré constamment affirmatif, à part dans un ou deux tubes de gélatine exposés à une température trop basse. Au bout de peu de temps, après 24 heures à peine, à la température de 37° centigrades, on voit se développer dans les tubes, autour du point inoculé, de fines bordures blanchâtres, constituées par des colonies de bactéries, parmi lesquelles j'ai pu noter plusieurs espèces.

J'ai souvent rencontré dans les premiers jours des cultures un diplocoque assez semblable (1) à celui que j'ai isolé dans les cultures de tumeurs malignes.

Dans celles que l'on obtient avec le tissu hépatique, on remarque assez vite l'apparition d'un petit bacille court et très fin.

Je ne puis encore consigner ici les différents spécimens que j'ai rencontrés dans ces cultures, car cela donnerait une trop grande étendue à ce travail.

Du reste, ces observations doivent être continuées; mais, dès maintenant, il est permis d'affirmer que des particules de tissus sains, séparées de l'organisme avec les précautions les plus rigoureuses et mises en contact avec

(1) En 1881, en étudiant à ce point de vue le pus du bubon simple, j'avais déjà isolé un diplocoque également très voisin. Je l'ai retrouvé depuis dans des cultures de pus d'anthrax, ainsi que dans celles obtenues avec des débris caséeux provenant des cryptes de l'amygdale.

des milieux nutritifs convenables donnent naissance à des bactéries de formes diverses.

J'utiliserai cette donnée éminemment importante en abordant la troisième partie de cette étude.

IIe PARTIE

Après avoir exposé les recherches qui précèdent, il me reste maintenant à les discuter et à établir les conclusions qui s'en dégagent. De plus, le point de pathologie qui m'occupe est jusqu'ici demeuré si obscur dans son étiologie, que je suis autorisé, après avoir groupé des observations nouvelles sur ce sujet, à chercher à en tirer des déductions dans le nouveau sens où je suis amené à me placer.

Tout d'abord, les résultats de la deuxième partie de ce travail infirment-ils ceux de la première, et dois-je conclure que la bactérie que j'ai isolée n'entre pour rien dans la pathogénie des tumeurs malignes puisqu'on la retrouve avec des caractères morphologiques très voisins dans les cultures de certaines tumeurs bénignes et de tissus normaux ? Je suis bien loin de le penser.

En effet, outre que cette ressemblance de forme, quand il s'agit d'organismes aussi délicats, ne suffirait pas à démontrer leur identité, même en admettant celle-ci on ne serait pas autorisé à rejeter l'influence du rôle de cette bactérie. Ne pourrait-elle pas, en effet, produire des résultats différents suivant la différence de milieux, c'est-à-dire, ici, suivant la différence des constitutions où elle se développe ? Un certain nombre d'auteurs, et entre autres Billroth et Nœgeli mettent en effet complètement

en doute l'existence de bactéries distinctes, et ce dernier, en particulier, s'exprime ainsi : « Le même schizomycète pourrait donc vivre tantôt dans le lait en formant de l'acide lactique, tantôt sur la viande en produisant la putréfaction, tantôt dans le vin en lui faisant subir la transformation visqueuse, tantôt dans le corps humain en occasionnant telle ou telle maladie (1). »

A mon avis, ces secondes données établissent seulement que le diplocoque que j'ai isolé dans les tumeurs malignes provient non pas de l'air, mais des tissus eux-mêmes et par conséquent il faut chercher le caractère de virulence plus ou moins grande qu'il possède dans l'organisme même qui l'a engendré. Et me basant sur ce fait que des particules de tissus normaux sont susceptibles, dans certaines conditions, d'évoluer d'elles-mêmes, j'estime qu'on pourrait ériger en principe que dans toute cellule, séparée de son milieu physiologique ou des conditions normales de son existence, c'est-à-dire tendant à se mortifier, le protoplasma évolue et donne naissance par sa transformation à certains micro-organismes.

Si je transporte maintenant ces données dans l'étude du point qui m'occupe, je vois précisément que c'est dans une partie de l'organisme qui a précédemment subie une cause d'irritation locale, c'est-à-dire dont l'état physiologique s'est trouvé modifié, que le cancer se développe le plus souvent. Virchow, ainsi que le fait remarquer le *Dictionnaire des sciences médicales*, a particulièrement insisté sur ce fait.

Qu'un trausmatisme (ainsi que je l'ai noté dans la plupart des observations qui composent ce travail), ou une

Die Niederen Pilze. Munich, 1877. Trad. dans les *Bulletins de la Société de Bot*. 1881.

irritation de nature quelconque ou même peut-être qu'un trouble trophique d'origine nerveuse, vienne à modifier dans un point le milieu organique, on conçoit qu'un groupe de cellules venant à évoluer puisse à son tour agir sur les cellules voisines et tendre ainsi à propager l'infection de proche en proche.

Faut-il alors ne voir dans ce phénomène morbide que le premier stade d'un processus de putréfaction locale, s'exerçant d'abord lentement et tendant sans cesse à envahir l'organisme par le transfert dans toutes ses parties des germes putrides et en même temps dans le néoplasme lui-même, un simple produit de réaction organique, cherchant à éliminer, à isoler ainsi l'agent morbide, et amené soit par le développement de la bactérie, soit par la secrétion d'un principe infectieux tel qu'une leucomaine par exemple. Pour moi je n'hésite pas à dire que je suis disposé à le penser.

La pathologie végétale nous offre des exemples analogues — ainsi, les galles que l'on observe chez certains végétaux, ne sont dues qu'à la piqûre d'un insecte et à sa présence dans les tissus (1).

Aussi, tout en reconnaissant que je suis encore contraint d'émettre quelques-unes de ces idées comme des hypothèses, il se dégage cependant de ce qui précède, des faits nouveaux, susceptibles par conséquent de susciter des recherches dans ce sens, et cela seul en justifierait la présentation.

Parmi ces faits, celui qui a trait aux cultures de parti-

(1) Ceci est écrit de l'année dernière — c'est-à-dire antérieurement à toute communication — ainsi que peut en faire foi le pli cacheté que j'ai eu l'honneur de déposer le 8 janvier dernier devant l'Académie de Médecine.

cules de tissus sains, ne fait du reste que s'ajouter aux expériences de nombreux auteurs et en particulier aux observations du professeur Estor, résumées dans la leçon qu'a publiée l'an dernier la *Semaine Médicale* (1) et qui contient de si beaux aperçus sur la pathogénie des maladies infectieuses.

Les travaux de M. Frémy nous présentent de nombreuses données semblables.

Pour moi, je n'hésite pas à le dire, persuadé que le premier devoir qui incombe au médecin est de rechercher autant qu'il lui est possible, dans toutes les branches de la science, les idées propres à l'éclairer dans l'exercice de son art, c'est dans cette voie que je poursuivrai.

Qui ne voit en effet que c'est là une doctrine vraiment féconde, celle qui vient élargir le cadre de la pathogénie, en nous montrant les mêmes éléments de l'organisme, à la fois comme nécessaires peut-être à l'accomplissement de plusieurs phénomènes physiologiques, et susceptibles en même temps, dans certains cas, de produire la maladie (2) ; et qui, en utilisant les données actuelles sur les contagions, établies grâce aux magnifiques travaux de Davaine, Pasteur, Koch, etc., vient encore attribuer à ce même organisme la possibilité de s'infecter en quelque sorte lui-même dans des conditions à déterminer.

S'il existe actuellement des contradictions entre certaines parties de la science médicale, c'est évidemment que nous ne sommes pas encore initiés à tous les mystères d'une science qui vient à peine d'éclore.

A mesure que nous avancerons dans l'étude de la

(1) N° d'août 1886.

(2) Dans ma thèse sur les bactéries de la bouche (1881), je cherche déjà à attribuer à ces micro-organismes un rôle actif dans la pathogénie de certains processus morbides.

biologie cellulaire et de la physiologie bactérienne, toutes les contradictions s'effaceront, et loin de faire table rase de tout ce que nos prédécesseurs ont laborieusement amassé, nous reconnaîtrons au contraire, en les examinant successivement sous le jour nouveau de nos connaissances, l'exactitude de bien des anciennes théories qu'ils avaient lentement édifiées en se basant seulement sur la sage et patiente observation des faits.



CONCLUSIONS

Je résume ainsi qu'il suit les conclusions de ce qui précède :

I. — Il existe dans l'intimité des tissus, des carcinomes et des sarcomes, et dans quelques tumeurs bénignes, des microcoques dont la présence peut être démontrée d'abord par l'emploi des réactifs colorants ;

II. — Les cultures de tissus provenant de tumeurs malignes donnent toujours naissance à un diplocoque qui se retrouve constamment le même ;

III. — Par sa morphologie, ce diplocoque se rapproche d'un organisme que l'on rencontre dans les suppurations ; l'inoculation de cultures pures de cette bactérie aux animaux, peut produire des effets analogues à ceux de cet organisme et dont l'étude sera complétée bientôt.

IV. — Des particules de tissus normaux, mises avec toutes les précautions nécessaires, en contact avec des milieux nutritifs appropriés, donnent naissance à des bactéries ;

V. — Les indications qui paraissent se dégager de ce qui précède, au point de vue thérapeutique et qui s'ajoutent à celles déjà connues, peuvent se résumer ainsi :

1° Tenter lorsque cela sera possible des injections interstitielles de liquides antiseptiques ;

2° Rechercher s'il n'existe pas entre le principe infectieux qui constitue le caractère de malignité de certaines tumeurs et les leucomaïnes une analogie qui permettrait de trouver un composé qui, neutralisant ce principe, constituerait peut-être le spécifique de ces tumeurs?

25 février 1887.

EXPLICATION DE LA PLANCHE

FIGURE I. — Diplocoque tel qu'on l'observe dans les cultures ; *(a)* apparence qu'il présente lorsqu'il est placé verticalement. Gr $\frac{1000}{1}$

FIGURE II. — Culture sur gélose d'un débris de sarcome.

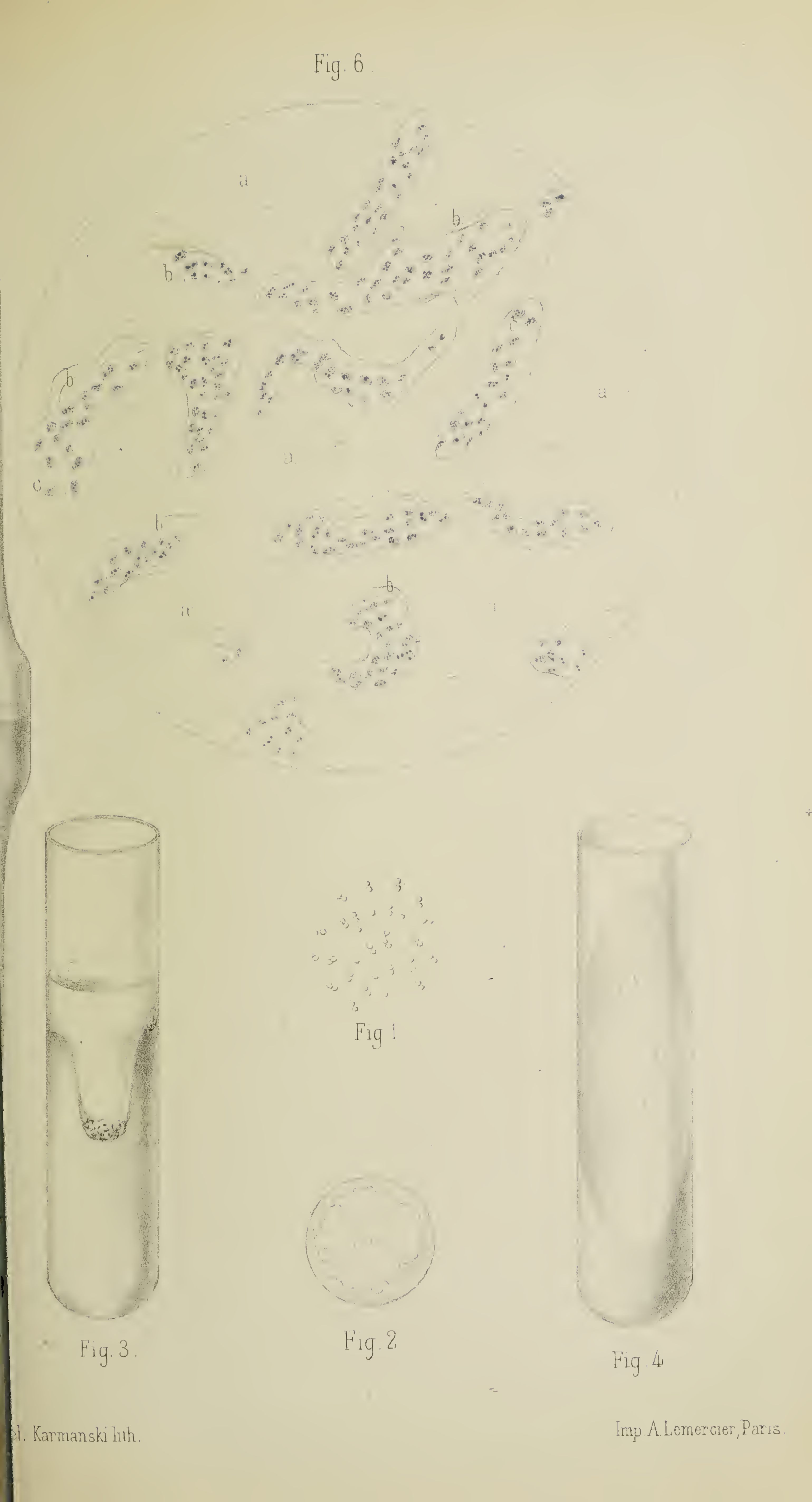
FIGURE III. — Culture du carcinome dans la gélatine au douzième jour.

FIGURE IV. — Tube de sérum ensemencé avec une particule d'épithéliome, après 48 heures de séjour à l'étuve.

FIGURE V. — Ampoule servant à récolter les liquides organiques ou autres.

FIGURE VI. — Coupe de carcinome de la mamelle montrant les cellules alvéolaires remplies de microcoques et colorées au violet de méthyle par le procédé de Gram ; *(a)* tissu conjonctif ; *(b)* alvéoles ; *(c)* cellules carcinomateuses et microcoques. Gr. $\frac{200}{1}$

Nantes, Imp. du Commerce, rue Scribe 4 et 6.


Fig. 6
a
b
Fig 1
Fig. 2
Fig. 3.
Fig. 4
l. Karmanski lith.
Imp. A. Lemercier, Paris.